

HANS HERLOFF INHOFFEN, GERHARD QUINKERT, SIEGISMUND SCHÜTZ,  
DIETER KAMPE und GÖTZ FRIEDRICH DOMAGK

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXI<sup>1)</sup>

HYDRINDAN-VERBINDUNGEN AUS VITAMIN D<sub>3</sub>

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 4. Februar 1957)

Durch Ozonabbau von Vitamin D<sub>3</sub> mit anschließender Lithiumalanat-Reduktion des Ozonids wurde ein *trans*-CD-Abbaualkohol gewonnen, dessen schonende Oxidation zum *trans*-CD-Keton führte, das sich seinerseits unter Erhalt der C<sub>14</sub>-*trans*-Struktur in eine Wittig-Kondensation einsetzen ließ. Die verschiedenen Bedingungen einer irreversiblen Umlagerung zum *cis*-Keton werden an Hand der Änderung der Drehwerte der Ketone sowie der Schmelzpunkte ihrer Derivate beschrieben.

Für unsere partialsynthetischen Versuche, die inzwischen zum Aufbau mehrerer Triensysteme der Vitamin D-Reihe geführt haben<sup>2)</sup>, wurden jeweils zwei Carbonyl-Verbindungen verwendet, die seinerzeit von WINDAUS und von HEILBRON aus Vitamin D<sub>2</sub> durch oxydativen Abbau erhalten worden waren, nämlich das Abbauketon VIIa<sup>3)</sup> und der Abbaualdehyd IIa<sup>4)</sup>, die noch die Ringe C und D sowie die Seitenkette des Vitamins D<sub>2</sub> (Ia) aufweisen. Da beide Verbindungen neben der Ringverknüpfungsstelle am C-14 (Steroidnomenklatur) eine Ketogruppe bzw. eine vinyloge Aldehydgruppierung besitzen, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer über die zugehörige Enolform verlaufenden Isomerisierung.

Über die Stereochemie des C/D-Hydrindan-Systems in IIa geben folgende experimentelle Untersuchungen Auskunft. Schon vor einiger Zeit war es uns gelungen<sup>5)</sup>, die Art der Ringverknüpfung in IIa zu klären und zu derjenigen des hieraus erhältlichen sog. C<sub>27</sub>-Ketons<sup>6)</sup> (III) in Beziehung zu setzen, indem gefunden wurde, daß IIa unter den Bedingungen der zu III führenden Aldolkondensation keine Veränderung

<sup>1)</sup> XX. Mittel.: H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und H.-J. HESS, *Naturwissenschaften* **44**, 11 [1957]; XIX.: H. H. INHOFFEN, A. Stoll-Festschrift 1957, S. 419; XVIII.: H. H. INHOFFEN, J. KATH, W. STICHERLING und K. BRÜCKNER, *Liebigs Ann. Chem.* **603**, 25 [1957]; XVII.: H. H. INHOFFEN, *Naturwissenschaften* **43**, 396 [1956]; XVI.: H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, H.-J. HESS und H.-M. ERDMANN, *Chem. Ber.* **89**, 2273 [1956].

<sup>2)</sup> *iso*-Vitamin D<sub>2</sub>: H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER und R. GRÜNDEL, *Chem. Ber.* **87**, 1 [1954]; *iso*-Tachysterin<sub>2</sub>: H. H. INHOFFEN und K. WEISSERMEL, *Chem. Ber.* **87**, 187 [1954]; *u*-Tachysterin<sub>2</sub>: H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER, K. IRMSCHER und G. QUINKERT, *Chem. Ber.* **88**, 1424 [1955]; *trans*-Vitamin D<sub>2</sub>: H. H. INHOFFEN, J. KATH, W. STICHERLING und K. BRÜCKNER, *Angew. Chem.* **67**, 276 [1955]; *Liebigs Ann. Chem.* **603**, 25 [1957]; (*cis*)-Vitamin D<sub>2</sub>: H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und H.-J. HESS, *Naturwissenschaften* **44**, 11 [1957].

<sup>3)</sup> A. WINDAUS und W. GRUNDMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **524**, 295 [1936].

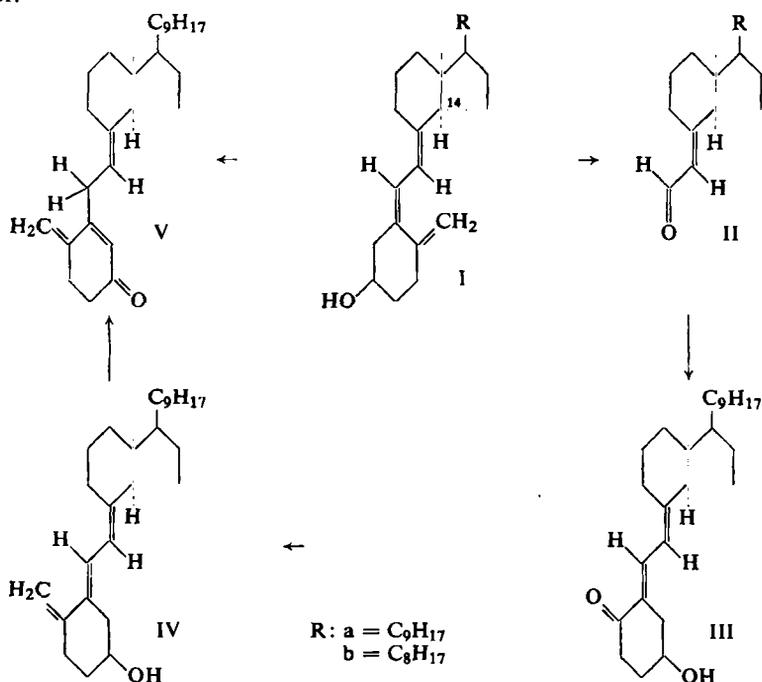
<sup>4)</sup> J. M. HEILBRON, K. M. SAMANT und F. S. SPRING, *Nature [London]* **135**, 1072 [1935]; J. M. HEILBRON und F. S. SPRING, *Chem. and Ind.* **54**, 795 [1935]; J. M. HEILBRON, R. N. JONES, K. M. SAMANT und F. S. SPRING, *J. chem. Soc. [London]* **1936**, 905; A. WINDAUS und U. RIEMANN, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **274**, 206 [1942].

<sup>5)</sup> K. IRMSCHER, Diplomarbeit, Techn. Hochschule Braunschweig 1955.

<sup>6)</sup> H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER und R. GRÜNDEL, *Chem. Ber.* **87**, 1 [1954].

erfährt (Identität der Semicarbazone des Aldehyds vor und nach der Alkoholat-einwirkung). Also weisen sowohl IIa als auch III die gleiche, unveränderte räumliche Verknüpfung der Ringe C und D auf. Der Aldehyd IIa ist ferner unter den Bedingungen einer Spaltung seines Semicarbazons nach P. KARRER und C. H. EUGSTER<sup>7)</sup> stabil, denn auch in diesem Fall stimmt das erneut gebildete Semicarbazon in seinen Eigenschaften mit dem ursprünglichen überein.

Die noch verbleibende Möglichkeit einer bereits während der Darstellung von IIa erfolgten Isomerisierung am C-14 konnte jüngst durch die Überführung von III in 5,6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (IV) sowie durch die Feststellung der Identität der aus IV und aus Ia gewonnenen Ketone V ausgeschlossen werden<sup>8)</sup>. Die bei Ia von D. CROWFOOT und J. D. DUNITZ<sup>9)</sup> auf direktem Wege mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse nachgewiesene *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D liegt also auch unverändert bei IIa vor.



Die Stereochemie des C/D-Hydrindan-Systems in VIIa ist von K. DIMROTH und H. JONSSON<sup>10)</sup> untersucht worden. Sowohl durch Säure- als auch durch Alkali-Einwirkung läßt sich das mit Vorsicht aufgearbeitete Primärprodukt irreversibel umlagern, so daß dem stabileren Keton-Isomeren *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D zugeschrieben werden muß. Eine Verwendung von VII zu Partialsynthesen im Vitamin-

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta 34, 1406 [1951].

<sup>8)</sup> H. H. INHOFFEN, J. KATH, W. STICHERLING und K. BRÜCKNER, Liebigs Ann. Chem. 603, 25 [1957].

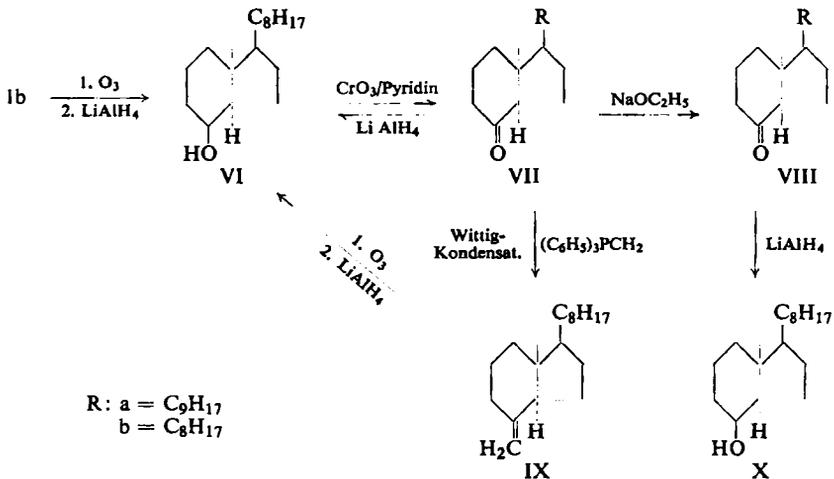
<sup>9)</sup> Nature [London] 162, 608 [1948].

<sup>10)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 520 [1941].

D-Bereich ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die natürliche *trans*-Konfiguration auch bei den weiteren Umsetzungen erhalten bleibt. Unter dieser Voraussetzung erschien uns die Wittig-Kondensation<sup>11)</sup> wegen ihres inerten Reaktionsmilieus als besonders geeignet, das Abbauketon (VII) in Verbindungen mit einer 7.8-Doppelbindung umzuwandeln, die am C-14 normalerweise nicht mehr isomerisierbar sind.

Zuvor galt es, eine ertragreiche und im Hinblick auf die sterische Einheitlichkeit absolut zuverlässige Methode zur Gewinnung von VII aufzufinden. Da uns aus experimentellen Erfahrungen der Abbau mittels Ozons als die geeignete Methode erschien, war somit ein Überwechseln vom Vitamin D<sub>2</sub> zum Vitamin D<sub>3</sub> zweckmäßig, denn nur das letztere besitzt eine gesättigte, durch Ozon nicht verkürzbare Seitenkette.

Hier konnten wir auf den Ergebnissen von H. BROCKMANN und A. BUSSE<sup>12)</sup> aufbauen, die beim Ozonabbau des Vitamins D<sub>3</sub> bereits die *trans*-Form des D<sub>3</sub>-Abbauketons erhalten hatten. Wir haben die Ozonisierung nach den Angaben von BROCKMANN und BUSSE durchgeführt, aber das Ozonid zum Unterschied direkt mit Lithiumalanat<sup>13)</sup> reduktiv aufgespalten. Die Reinigung des gebildeten *trans*-C/D-Abbaualkohols (VI) erfolgte über das gut kristallisierende 3.5-Dinitrobenzoat, das mit einer auf Ib bezogenen Gesamtausbeute von 65% erhalten wurde. Durch Chrom(VI)-oxyd/Pyridin-Oxydation nach SARETT<sup>14)</sup> ließ sich VI in das gewünschte *trans*-C/D-Abbauketon VIIb umwandeln, das in seinen Eigenschaften mit dem von BROCKMANN und BUSSE beschriebenen Präparat identisch war.



Die Rückführung der letzteren Verbindung (VIIb) mit Hilfe von Lithiumalanat in VI und der Identitätsnachweis der Ester der beiden Alkohol-Präparate, die unmittel-

11) G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. **87**, 1318 [1954].

12) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 252 [1938].

13) Zur LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von Ozoniden siehe: M. HINDER und M. STOLL, Helv. chim. Acta **33**, 1308 [1950]; N. G. GAYLORD, Experientia [Basel] **10**, 351 [1954]; W. VOSER, D. E. WHITE, H. HEUSSER, O. JEGER und L. RUZICKA, Helv. chim. Acta **35**, 830 [1952].

14) G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 [1953].

bar aus dem Ozonid bzw. durch die Reaktionsfolge VI  $\rightarrow$  VII b  $\rightarrow$  VI erhalten worden waren, beweist, daß die schonende Oxydation von VI von keiner merklichen Isomerisierung begleitet wird. Daß man das Keton VII in gewünschter Weise unter Erhalt des *trans*-verknüpfen C/D-Ringsystems auch einer Wittig-Kondensation VII  $\rightarrow$  IX unterwerfen kann, ergab sich aus der durch Ozonisierung mit anschließender Lithiumalanat-Reduktion bewirkten Zurückverwandlung des Kohlenwasserstoffs IX in VI; auch in diesem Fall waren die Ester der beiden Vergleichsprodukte identisch.

Die beim Abbauketon des Vitamins D<sub>2</sub> (VII a) beobachtete leicht und irreversibel durchführbare Isomerisierung am C-14<sup>10)</sup> konnte auch erwartungsgemäß bei VII b festgestellt werden. Dies geht deutlich aus einer Zusammenstellung der opt. Drehungswerte von Abbauketon-Präparaten mit unterschiedlicher Vorbehandlung hervor (Tab. 1).

Tab. 1. Spezif. Drehung von Abbauketon-Präparaten mit unterschiedlicher Vorbehandlung

Vorbehandlung des C/D-Keton-Präparates VII b	$[\alpha]_D$
Darstellung durch Chrom(VI)-oxyd/Pyridin-Oxydation von VI	+ 8.9°
Darstellung durch Raney-Nickel-Spaltung des Ozonids von Ib	+ 17.8°
Einwirkung von wäBr. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	+ 20.9°
Einwirkung von äthanol. Phosphorsäure	+ 38.4°
	+ 42.6°
Filtration über Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	+ 30.0°
Einwirkung von NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+ 46.1°
	+ 51.4°
	+ 51.2°
Spaltung des Semicarbazons, erneute Semicarbazonebildung und nochmalige Spaltung	+ 50.2°

So führte bereits die Ozonidspaltung mit sorgsam vorbehandeltem Raney-Nickel zu VII b mit einer bereits geringen Beteiligung von VIII b. Unter alkalischen Bedingungen (Filtration an alkal. Aluminiumoxyd, Einwirkung von Na-Alkoholat) erfolgte besonders weitgehende Isomerisierung. Die Bildung des zu VII b gehörigen Semicarbazons gelang recht glatt. Dessen Spaltung durch doppelte Umsetzung mit Glyoxal/Schwefelsäure im Zweiphasensystem bei Raumtemperatur<sup>7)</sup> bzw. durch Einwirkung eines Gemisches von Schwefelsäure/Essigsäure in der Wärme<sup>12)</sup> erbrachte in jedem Fall ein Gemisch von VII b und VIII b. Dies geht aus den Schmelzpunkten der erneut gebildeten Semicarbazone hervor. Der isomerisierende Einfluß der letztgenannten Semicarbazone-Spaltungsbedingungen wurde unmittelbar an VII b untersucht (Tab. 1). BROCKMANN und BUSSE<sup>12)</sup> gelangten nach Spaltung des Semicarbazons von VII b unter mineralsauren Bedingungen zu einem 2.4-Dinitrophenylhydrazon, das unseren Erfahrungen zufolge ein Gemisch der Derivate von VII b und VIII b bzw. das zu VIII b gehörige 2.4-Dinitrophenylhydrazon darstellen sollte. Bei verschiedenen Derivatbildungsversuchen<sup>15)</sup> erzielten wir in ihrer Bruttozusammensetzung übereinstimmende, in ihren Schmelzpunkten voneinander abweichende 2.4-Dinitrophenylhydrazone (85–86°, 97–98°, 103–104°, 107°). Wie aus der Einwirkung von phosphorsauren, jedoch dinitrophenylhydrazin-freien Reagenslösungen auf VII b hervorgeht (Tab. 1),

<sup>15)</sup> Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 2, S. 448, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

sind die verschiedenen Schmelzpunkte auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der Derivate von VII b und VIII b zurückzuführen. Nach sofortiger Abtrennung einer überstehenden, phosphorsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung vom ausgefallenen Niederschlag erhielten wir ein bei 124° schmelzendes Derivat, das nach Spaltung und erneuter 2,4-Dinitrophenylhydrazon-Bildung in das bei 103–104° schmelzende Produkt überging. Die Schmelzpunkte der Derivate der isomeren *trans*- und *cis*-C/D-Ketone VII b bzw. VIII b zeigt Tab. 2.

Tab. 2. Schmelzpunkte der Derivate der isomeren *trans*- und *cis*-C/D-Ketone VII b bzw. VIII b

Derivate von VII b bzw. VIII b	Schmp.
Semicarbazon von VII b	215–216°
Semicarbazon von VIII b	197°
2,4-Dinitrophenylhydrazon von VII b	124°
2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIII b	107°

Bemühungen, neben den kristallinen Derivaten von VI auch solche von X zu bekommen, schlugen fehl. Dabei stellten wir folgendes fest: Bei halbstündiger Einwirkung einer 2,5-proz. Natriumalkoholat-Lösung auf VII b in der Wärme unter anschließender Lithiumalanat-Reduktion des isomerisierten und Veresterung des reduzierten Produktes konnte immer noch eine geringe Menge des 3,5-Dinitrobenzoats von VI isoliert und eindeutig charakterisiert werden; selbst nach Erweiterung der Isomerisierungsdauer auf das Zehnfache gelangten wir zum gleichen Ergebnis.

Nach fünfständiger Alkoholatwirkung auf VII b wies das gereinigte Reaktionsprodukt den bereits nach 2 Stdn. erreichten Wert der spezif. Drehung auf. Wir nehmen daher an, daß die durchgreifende Isomerisierung von VII b zu einem Gleichgewichtsgemisch von VII b und VIII b führt, in dem die letztere Komponente jedoch weitaus überwiegt<sup>16)</sup>.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie der RESEARCH CORPORATION spreche ich für die gewährte Unterstützung meinen ergebensten Dank aus. H. H. I.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Sofern nicht anders bezeichnet, wurden Chloroform als Lösungsmittel bei der Ermittlung der Werte der spezif. Drehung und nach Brockmann stand. Aluminiumoxyd zur Chromatographie verwendet. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von den Herren Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, und Dr. PASCHER, Bonn, ausgeführt.

*Ozonisierung von Vitamin D<sub>3</sub> (Ib) mit nachfolgender Lithiumalanat-Reduktion des Ozonids zu VI:* In eine mit Hilfe einer Eis/Kochsalz-Mischung gut gekühlte Lösung von 3 g Ib in 40 ccm absol. Petroläther wurde ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom geleitet. Nach Zuführung der berechneten Ozonmenge wurde der Gasstrom erst dann unterbunden, nachdem das Doppelte des von der Reaktionslösung ursprünglich nicht absorbierten Ozons, das durch eine nachgeschaltete Kaliumjodid-Lösung ermittelt worden war, die Vitaminlösung passiert hatte. Sodann verdünnte man die Reaktionslösung mit absol. Äther und ließ sie unter Rühren

<sup>16)</sup> Wir möchten in Anbetracht der sehr kleinen Ausbeute an kristallinem *trans*-Ester nicht mit Sicherheit ausschließen, daß letzte Reste von *trans*-Alkohol noch aus der Oxydation mitgeschleppt wurden.

in eine durch eine Eis/Kochsalz-Mischung gekühlte Suspension von 3.5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 200 ccm absol. Äther eintropfen. Das ungelöste polymere Ozonid, dessen Bildung bei guter Kühlung und damit geringem Verdampfen des Lösungsmittels weitgehend verhindert werden konnte, wurde mit absol. Äther aufgeschlämmt und ebenfalls in die Reduktionsmischung gegeben. Nach Erreichen der Raumtemp. wurde noch 40 Min. unter Rückfluß erwärmt. Im erneut abgekühlten Reaktionsgemisch wurde überschüss.  $\text{LiAlH}_4$  durch Zugabe von Essigester beseitigt und der entstandene Alkoholatkomplex mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert. Nach Abtrennung der Ätherschicht wurde die wäßr. Phase noch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten äther. Lösungen wurden wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl (2.55 g), das in absol. Benzol gelöst und über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden 1.52 g eines farblosen Öls gewonnen, das bei einer Kugelrohrdestillation zwischen  $112-118^\circ/6 \cdot 10^{-4}$  Torr übergang; Ausb. 1.51 g (72% d. Th.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +49.0°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$  (266.5) Ber. C 81.13 H 12.86 Gef. C 80.48 H 12.96

*Derivate des trans-CD-Abbaualkohols (VI): 1. p-Phenylazobenzoat:* Eine Lösung von 380 mg VI in 3 ccm absol. Benzol wurde zu einem Gemisch von 500 mg *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 3 ccm absol. Pyridin und 30 ccm absol. Benzol gegeben und das Ganze unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde in eine Eis/Natriumhydrogencarbonat-Mischung gegossen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand wurde in absol. Benzol über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein rotes Öl, das nach Zugabe von wenig Aceton kristallin erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Aceton schmolz der Ester bei  $97.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +113.3°.

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$  (474.7) Ber. C 78.44 H 8.92 N 5.90 Gef. C 78.47 H 9.05 N 6.21

*2. 3,5-Dinitrobenzoat:* Eine Lösung von 23 g VI in 20 ccm absol. Benzol wurde zu einer Mischung von 24 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 200 ccm absol. Pyridin und 100 ccm absol. Benzol gegeben und das Ganze 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Natriumhydrogencarbonat gegeben und der Ester mit 4–5 l Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden wie üblich weiterverarbeitet; das kristalline Rohprodukt (36.1 g = 91% d. Th.) wurde mit absol. Benzol über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbliebene Rückstand wurde aus Aceton, dem etwa 15% eines Benzol/Essigester-Gemisches (1:1) beigemischt war, umkristallisiert. Schmp.  $164^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +66.5°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2$  (460.6) Ber. C 65.19 H 7.88 N 6.08 Gef. C 65.23 H 7.65 N 6.51

*Ozonisierung von Ib mit nachfolgender Ozonidspaltung durch Raney-Nickel:* In eine auf  $0^\circ$  abgekühlte Lösung von 1.33 g Ib in 50 ccm absol. Essigester wurde überschüssiges Ozon geleitet. Die Ozonidlösung wurde anschließend unter Rühren in eine Suspension von 40 g Raney-Nickel in 40 ccm absol. Essigester gegeben, die außerdem noch 10 Tropfen Eisessig enthielten. Der Nickel-Katalysator war zuvor durch Waschen mit absol. Dioxan, Äther und Essigester vom anhaftenden Wasser befreit worden. Das Gemisch wurde zunächst 2 Stdn. und nach Zugabe einer weiteren Portion Raney-Nickel in absol. Essigester noch eine weitere Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren und Auswaschen des Raney-Nickels mit 500 ccm Äther wurde das mit den Waschlösungen vereinigte Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem hinterbliebenen Rückstand wurde eine bei der Kugelrohrdestillation zwischen  $115-125^\circ/1 \cdot 10^{-3}$  Torr übergehende Fraktion (362 mg) entnommen;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +17.8°. Das Destillat wurde in wenig Äthanol

gelöst und mit einem Überschuß an Semicarbazid-Lösung versetzt. Aus 265 mg krist. Rohprodukt vom Schmp. 195–198° wurden nach dreimaligem Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3/\text{Äthanol}$  120 mg eines *Semicarbazons* vom Schmp. 213–215° gewonnen.

*Chrom(VI)-oxyd/Pyridin-Oxydation*<sup>14)</sup> von VI zu VIIb: Unter magnetischem Rühren wurde bei 15° eine Chrom(VI)-oxyd/Pyridin-Mischung durch portionsweises Eintragen von 7.13 g  $\text{CrO}_3$  in 73 ccm absol. Pyridin hergestellt. Anschließend ließ man, ebenfalls unter Rühren, in die auf 8° abgekühlte Suspension eine Lösung von 2.83 g VI in 34 ccm absol. Pyridin langsam eintropfen. Nachdem das Reaktionsgemisch noch 3 Stdn. unter Kühlung durchmischt worden war, blieb es über Nacht bei Raumtemp. stehen. Zur Aufarbeitung wurde es zwischen Wasser und Petroläther (40–60°) verteilt und die organische Phase zur weitgehenden Entfernung des Pyridins 15 mal mit Wasser gewaschen. Nach der üblichen Weiterverarbeitung hinterblieb ein hellgelbes Öl (2.5 g), das bei einer Kugelrohrdestillation zwischen 105–110°/5·10<sup>-4</sup> Torr übergang; Ausb. 2.45 g (88% d. Th.) VIIb als farbloses Öl.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +8.9°.

*Derivate von VIIb*: 1. *Semicarbazon*: Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat (1:1.5) wurden vermengt und mit Methanol aufgeschlämmt. Das Filtrat wurde zu einer warmen methanol. Lösung des *Ketons* VIIb gegeben. Das Semicarbazon fiel beim Abkühlen kristallin aus und wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 215–216°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +58.0°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{ON}_3$  (321.5) Ber. C 70.98 H 10.97 N 13.07 Gef. C 71.52 H 10.89 N 13.80

2. *2,4-Dinitrophenylhydrazon*: Eine Lösung von 600 mg VIIb in 10 ccm Äthanol wurde mit einer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung<sup>15)</sup> versetzt. Vom ausgefallenen sirupösen Niederschlag wurde sogleich abdekantiert und die benzolische Lösung des Rückstandes über Kieselgel (Benzol-Suspension, MERCK) filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein krist. Rückstand, und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol konnten 300 mg eines bei 124° schmelzenden Produktes gewonnen werden;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +122° ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_4$  (444.6) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.70 H 8.06 N 12.29

Sofern bei analogen Ansätzen zur Bildung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus VIIb der sehr rasch sich bildende Niederschlag nicht sogleich von der darüberstehenden sauren Lösung befreit wurde, entstanden durch Umkristallisieren aus Äthanol schönkristalline Produkte mit dem Schmp. 107–108.5°.

*Lithiumalanat-Reduktion von VIIb zu VI*: Eine Lösung von 850 mg VIIb in 30 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren bei Raumtemp. in eine Suspension von 250 mg  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ccm absol. Äther langsam eintropfen, sodann erwärmte man 1 Stde. unter Rückfluß, beseitigte nach dem Abkühlen überschüss.  $\text{LiAlH}_4$  durch Zugabe von Essigester und arbeitete anschließend wie üblich auf. Es konnten 680 mg eines schwach gelb gefärbten Öls gewonnen werden (80% d. Th.), das nach zweimaliger Kugelrohrdestillation bei 5·10<sup>-4</sup> Torr farblos wurde;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +46.0°.

Nach 4maligem Umkristallisieren des bereiteten 3,5-Dinitrobenzoats aus Aceton lag ein Produkt mit einem Schmp. von 164° vor;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +67.0°. Der Misch-Schmp. mit dem durch Ozonisierung von Vitamin D<sub>3</sub> mit nachfolgender Lithiumalanat-Reduktion des gebildeten Ozonids erzielten Derivat ergab keine Depression.

*Spaltung des Semicarbazons von VIIb*: a) durch doppelte Umsetzung mit Glyoxal-Schwefelsäure im Zweiphasensystem in der Kälte<sup>7)</sup>: 285 mg *Semicarbazon von VIIb* (Schmp. 215 bis 216°) wurden in 15 ccm Methanol und 22 ccm Petroläther suspendiert, mit 7 ccm 2*n*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 107 mg Glyoxal in 2 ccm Wasser versetzt und bei Raumtemp. über Nacht geschüttelt. Die Petrolätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrig-alkohol. Phase mehrfach mit Petroläther extrahiert. Nach dem Aufarbeiten der petroläther. Lösung hinterblieben 207 mg eines

farblosen Öls, das bei  $5 \cdot 10^{-4}$  Torr einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde (200 mg);  $[\alpha]_D^{20}$ : +15.6°. Ein wieder hergestelltes Semicarbazon schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 207°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +56.7°. Nach zweimaligem weiterem Umkristallisieren aus Äthanol fiel der Schmp. auf 204–205°.

Durch erneute, wie oben beschriebene Spaltung des Semicarbazons (Schmp. 204–205°) fiel ein öliges Produkt mit folgender Drehung an:  $[\alpha]_D^{20}$ : +29.3°. Ein aus diesem Keton gebildetes Semicarbazon schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 201.5–202.5°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +50.2°.

b) durch Eisessig/Schwefelsäure in der Wärme<sup>12)</sup>: 600 mg *Semicarbazon von VIIb* (Schmp. 215–216°) wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 225 ccm  $2n$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde anschließend mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mehrfach mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten äther. Auszüge wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand ging bei einer Kugelrohrdestillation zwischen 108–112°/5·10<sup>-4</sup> Torr über; Ausb. 310 mg. 130 mg des so gewonnenen Ketons wurden ins Semicarbazon zurückverwandelt. Letzteres schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub>/Äthanol bei 197°. 180 mg des nach b) durch Spaltung aus dem zugehörigen Semicarbazon erzielten Ketons wurden ins 2.4-Dinitrophenylhydrazon umgewandelt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol resultierte schließlich ein Derivat mit dem Schmp. 107°. Bei Wiederholungen des Versuchs wurden Produkte mit niedrigeren Schmp. erhalten: 85–86°, 97–98° und 103–104°. Lediglich zweimal gelang es, ein zunächst bei 86° schmelzendes 2.4-Dinitrophenylhydrazon durch Umkristallisieren in ein Produkt überzuführen, das dann bei 107° schmolz.

*Spaltung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons von VIIb*: 850 mg *Phenylhydrazon von VIIb* (Schmp. 124°) wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 1 ccm konz. Schwefelsäure sowie 300 mg polymer. Glyoxal versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurden 200 ccm  $2n$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugefügt und nach dem Abkühlen vom ausgefallenen Glyoxalphenylhydrazon abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mehrfach mit Äther ausgezogen und die vereinigten äther. Extrakte wie üblich weiterverarbeitet. Der Rückstand wurde bei  $5 \cdot 10^{-4}$  Torr im Kugelrohr destilliert. Das aus dem Destillat gefällte 2.4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Filtration seiner benzol. Lösung über Kieselgel und Umkristallisieren aus Äthanol bei 103–104°.

#### *Isomerisierung von VIIb*

a) durch Filtration über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Eine Lösung von 440 mg *VIIb* ( $[\alpha]_D^{20}$ : +10°) in absol. Benzol wurde über eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule (1 cm  $\varnothing$ , 30 cm Länge) filtriert. 408 mg eines farblosen Öls wurden zurückgewonnen;  $[\alpha]_D^{20}$ : +30°. Der Schmp. eines gefällten Semicarbazons lag nach mehrmaligem Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub>/Äthanol bei 203–204°.

b) durch Einwirkung von Natriumalkoholat in der Wärme: 1. 30 Min.: 1.8 g *VIIb* ( $[\alpha]_D^{20}$ : +7°) wurden in 90 ccm Natriumalkoholat-Lösung (2.25 g Na) gelöst und 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch zu einem geringen Überschuß verd. Schwefelsäure gegeben und die Lösung ausgeäthert. Nach dem Aufarbeiten der äther. Lösung hinterblieb ein Rückstand, der bei 100–103°/5·10<sup>-4</sup> Torr im Kugelrohr destilliert wurde (1.46 g);  $[\alpha]_D^{20}$ : +46.1°.

Die Lösung von 1.2 g des isomerisierten Ketons in 20 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren und Kühlung zu einer Suspension von 1 g LiAlH<sub>4</sub> in 100 ccm absol. Äther zutropfen und kochte anschließend 30 Min. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Nach einer Kugelrohrdestillation i. Hochvak. wurden 1.03 g eines farblosen Öls erhalten;  $[\alpha]_D^{20}$ : +50°. 600 mg des Reduktionsproduktes wurden mit 650 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 30 ccm absol. Pyridin 2½ Std. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad

erwärmt und das Gemisch dann über Nacht stehengelassen. Der nach der Aufarbeitung erzielte ölige Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen. Nach Anspritzen mit Äthanol schieden sich weiße Kristalle ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren (Aceton/Äthanol) einen Schmp. von 163–164° aufwiesen (60 mg). Der Misch-Schmp. mit dem 3,5-Dinitrobenzoat von VI zeigte keine Depression. Beim Einengen der Mutterlaugen verblieb ein rotbraun gefärbter, öligler Rückstand, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

2. 2 Stdn.: 1.45 g *VIIb* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +8.4°) wurden mit einer Lösung von 2.5 g Natrium in 90 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Es wurden 1.15 g gereinigtes Keton erhalten;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +51.4°. 1.1 g isomerisiertes Keton ergaben bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion 968 mg gereinigtes Reduktionsprodukt;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +57.5°. Aus 650 mg wurde nach Veresterung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid ein öligler, nicht kristallisierender Rückstand (944 mg) erhalten, wovon 150 mg an Aluminiumoxyd (WOELM, Eschwege; neutral, Akt.-St. II) chromatographiert wurden. Das Produkt wurde mit wenig Petroläther aufgebracht und mit einem Gemisch aus 9 Tln. Petroläther und 1 Tl. Äther eluiert. Aus einer mittl. Fraktion konnten 0.5 mg eines krist. Produktes gewonnen werden, dessen Schmp. ohne Umkristallisieren bei 162.5–164° (Kofler-Heizmikroskop) lag. Im Vergleich dazu schmolz das 3,5-Dinitrobenzoat von VI bei 163.5–164.5°. Der Misch-Schmp. der beiden Präparate lag bei 161.5–162.5° (Paraffinbad), während der mehrfach umkristallisierte Ester von VI unter den gleichen Bedingungen bei 162.5–163.5° schmolz.

3. 5 Stdn.: Bei der 5stdg. Einwirkung einer 2.5-proz. Lösung von  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  in absol. Äthanol auf *VIIb* auf dem Wasserbad wurde ein Produkt erhalten, das gereinigt folgende Drehung aufwies:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +51.2°.

c) durch Phosphorsäure: 1. 80 Min. bei Raumtemp.: Eine Lösung von 400 mg *VIIb* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +6°) in 15 ccm absol. Äthanol wurde mit 25 ccm einer äthanol. Phosphorsäure (30 ccm Phosphorsäure und 20 ccm Äthanol) versetzt und 80 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wurde das Gemisch in Wasser eingegossen und mehrfach ausgeäthert. Die bei 110–115°/1·10<sup>-3</sup> Torr vorgenommene Kugelrohrdestillation des nach der Aufarbeitung verbliebenen Rückstandes ergab 330 mg eines öligen Produktes;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +42.6°. Ein gebildetes Semicarbazon schmolz bei 195–196°.

2. 60 Min. bei Raumtemp.: 200 mg *VIIb* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +6°) wurden in 8 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 12 ccm des obigen Phosphorsäure-Gemisches versetzt. Es wurde 60 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Die Destillation i. Hochvak. erbrachte 160 mg eines öligen Produktes;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +38.4°.

d) durch Schwefelsäure/Essigsäure: 220 mg *VIIb* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +6°) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 150 ccm 2*n*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach der Destillation des aufgearbeiteten Produktes i. Hochvak. hinterblieben 180 mg eines öligen Produktes;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +20.9°.

*Umsetzung von VIIb mit Triphenyl-phosphin-methylen zu IX:* Sämtliche Operationen wurden bis zur Aufarbeitung des Wittig-Produktes unter reinstem Stickstoff vorgenommen.

In eine Druckflasche wurden 6.3 ccm äther. *n*-Butyl-lithium-Lösung (376 mg *n*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{-Li}$ ) sowie 8 ccm absol. Äther gegeben und danach unter intensivem magnetischem Rühren 2.73 g *Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid* in kleinen Anteilen eingetragen. Die entstandene gelb gefärbte Suspension wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde eine konz. absol. äther. Lösung von 1.20 g *VIIb* in einer Portion zur Ylidlösung gegeben; es schied sich sogleich ein weißer Niederschlag ab. Nach 1½ stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch 3½ Stdn. auf 65° erwärmt und dann über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingetragen und die Mischung mehrfach mit Petroläther extrahiert. Nach dem Aufarbeiten der vereinigten Petroläther-Fractionen

hinterblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl (1.3 g), das an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Das Reaktionsprodukt konnte mit Petroläther, nicht umgesetztes Keton VIIb mit Benzol eluiert werden. Aus der Petroläther-Fraktion wurden 800 mg des *trans*- $\text{C}_{19}$ -Kohlenwasserstoffs IX als farbloses, dünnflüssiges Öl erhalten; Ausb. 67% d. Th.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}$  (262.5) Ber. C 86.94 H 13.06 Gef. C 86.84 H 13.03

*Ozonisierung des trans-C<sub>19</sub>-Kohlenwasserstoffs (IX) mit anschl. Lithiumalanat-Reduktion des Ozonids:* In eine Lösung von 365 mg  $\text{C}_{19}$ -Kohlenwasserstoff (IX) in 36 ccm absol. Petroläther wurde bei  $-8^\circ$  überschüssiges Ozon geleitet. Die Reduktion des Ozonids und Aufarbeitung des Reduktionsproduktes erfolgte wie bei der Ozonisierung von Ib beschrieben (Seite 668). 370 mg eines farblosen Öls wurden erhalten und mit 3.5-Dinitrobenzoylchlorid umgesetzt. Nach viermaligem Umkristallisieren zeigte der Ester den Schmp. von  $164^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $+65.3^\circ$ . Der Misch-Schmp. mit dem Ester von VI, der durch Ozonisierung und  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion aus Vitamin D<sub>3</sub> gewonnen worden war (Seite 669), war ohne Depression.

ALFRED ROEDIG und HANS NIEDENBRÜCK \*)

### 3.3-DICHLOR-1.1-DIARYL-ALLENE UND IHRE DIMERISATION ZU TETRACHLOR-1.2-BIS-DIARYLMETHYLEN-CYCLOBUTANEN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg  
(Eingegangen am 4. Februar 1957)

Die Dehydrochlorierung von 2.3.3-Trichlor-1.1-diaryl-propenen-(2) mit alkoholischen Alkalien führt zu mehr oder weniger leicht faßbaren Allenen, deren Dimerisaten und weiteren HCl-ärmeren Verbindungen. *p*-Chlor- und *p*-Bromsubstituenten wirken auf das Diarylallen-System stabilisierend. Die Allendimeren, die gelbe Farbe haben, werden als Abkömmlinge des 1.2-Dimethylen-cyclobutans erkannt. — Abschließend werden die UV-Absorptionsspektren der Allene und ihrer Dimerisationsprodukte diskutiert.

Bereits im Jahre 1913 gelang es S. LEBEDEV<sup>1)</sup> im Rahmen einer umfangreichen Untersuchung der damals noch wenig erforschten Polymerisationsvorgänge von Kohlenwasserstoffen, dimeres Allen durch Permanganatoxydation zu Bernsteinsäure abzubauen. Der daraus gezogene, offenbar nicht allgemein als bewiesen anerkannte<sup>2)</sup> Rückschluß auf die Cyclobutannatur des Allendimeren konnte in allerjüngster Zeit durch A. T. BLOMQUIST und J. A. VERDOL<sup>3)</sup> vollauf bestätigt werden. Eine starke Stütze der Lebedewschen Auffassung hatten übrigens kurz zuvor K. ALDER und O. ACKERMANN<sup>4)</sup> in dem Verlauf der Dienreaktion von Allen mit Maleinsäureanhydrid gesehen.

Wir kommen von einer ganz anderen Seite her mit diesen Problemen in Berührung. Bei Polychlorverbindungen ist die Alkalibehandlung, wie schon H. J. PRINS fand<sup>5)</sup>,

\*) Teilauszug der Dissertat. H. NIEDENBRÜCK, Würzburg 1956.

1) J. russ. physik.-chem. Ges. **45**, 1249 [1913]; C. **1914** I, 1407.

2) S. die Zusammenfassung E. VOGEL, Fortschr. chem. Forsch. **3**, 454 [1955].

3) J. Amer. chem. Soc. **78**, 109 [1956]. 4) Chem. Ber. **87**, 1567 [1954].

5) J. prakt. Chem. [2] **89**, 421 [1914]; Recueil Trav. chim. Pays-Bas **68**, 898 [1949].